Lane Medical Library
STANFORD UNIVERSITY LIBRARY
MAY 31 1932

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK ZU KIEL
DIREKTOR: PROF. A. SCHITTENHELM

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE ERHOLUNG DES HERZMUSKEL-ELEMENTES NACH EINER UND MEHREREN REIZUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

VORGELEGT VON

RAIMAR POHL
AUS KIEL

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1930

Rektoratsjahr 1929/30

Referent: Prof. Dr. *Schellong*

Zum Drucke genehmigt

Gez. Prof. Dr. phil. et. med. *Aichel,* Dekan

Sonderdruck aus „Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin“
Bd. 70, Heft 5/6.

Untersuchungen über die Erholung des Herzmuskelelementes nach einer und mehreren Reizungen.

In Untersuchungen über die Refraktärphase des Herzmuskelelementes waren *Schellong* und *Schütz*[7] zu gewissen Resultaten gekommen, die der weiteren Verfolgung wert schienen. Die Versuche, die wir im Anschluß hieran vorlegen wollen, beschäftigen sich hauptsächlich mit *Verlauf und Dauer der relativen Refraktärphase, also der Erholung des Herzmuskels nach einer Erregung.*

Solche Erholungskurven finden sich in der genannten Arbeit von *Schellong* und *Schütz* in den Abb. 3, 4, 5, 7, 9, 10 und 11, und zwar wurde die Wiederkehr der Erregbarkeit auf zwei Arten gemessen: einmal an der Dauer desjenigen Aktionsstromes, der durch den „Prüfreiz" in verschiedenem Abstand von dem ersten Aktionsstrom hervorgerufen wurde, zweitens auf die seit den grundlegenden Versuchen *Engelmanns* übliche Weise durch Ermittlung der Reizschwellen, die für verschiedene Abstände von der ersten Erregung gültig sind. Die durch die erste Methode gewonnenen Zahlen sind der *ausgezogenen Kurve* in jeder Abbildung zugrunde gelegt; durch sie erhält man ein anschauliches Bild von der Größe der Erregung, die das Herzmuskelelement in einem gegebenen Abstand von einer vorhergehenden Erregung wieder aufzubringen vermag. Wir wollen fortan von der *Erholung der Erregungsgröße* sprechen, die somit *durch die Dauer des Prüfungsaktionsstromes ermittelt*

wird. Das Muskelelement ist in dem Moment wieder als voll erregungskräftig anzusehen, in dem der Prüfungsaktionsstrom in seiner Dauer (natürlich auch Höhe und Form) wieder völlig mit der vorhergehenden Stromkurve übereinstimmt. Die Kurve dagegen, die nach der Schwellenreizmethode gewonnen wurde, ist als *gestrichelte Linie* eingetragen; sie gibt uns ein Bild der *Erholung der Erregbarkeit* in des Wortes wahrer Bedeutung, und *diese Bezeichnung wollen wir fortan nur auf die durch Aufsuchen der Reizschwellen ermittelten Kurven anwenden.* Das Muskelelement kann in dem Moment wieder als normal erregbar gelten, in dem mit dem außerhalb der Refraktärphase gültigen Schwellenreiz eine neue Erregung hervorgerufen werden kann.

Wenn wir nun an den so definierten neuen Bezeichnungen festhalten, so hatte sich aus den Untersuchungen von *Schellong* und *Schütz* ergeben, daß eine Beziehung besteht zwischen der Erholungszeit der Erregungsgröße und der Dauer des vorhergehenden Erregungsprozesses (Aktionsstrom): die Erholung der Erregungsgröße dauert meist länger als dieser, sofern er maximal, also nicht schon selbst verkürzt war *. Die Erholungszeit der Erregbarkeit dagegen ließ eine solche feste Beziehung vermissen. Diese Verhältnisse haben wir nun durch unsere Untersuchungen weiter zu klären gesucht (I.).

Ferner hatten *Schellong* und *Schütz* festgestellt, daß die Erholung der Erregungsgröße nach einer *verkürzten* Erregung genau so verläuft, als wenn die Erregung maximal gewesen wäre: diese Erholungskurve, die nach dem Ende eines maximalen und eines verkürzten Aktionsstroms ermittelt wird, ist für beide Aktionsströme identisch. Über die Erholung der Erregbarkeit nach einem solchen verkürzten Aktionsstrom haben *Schellong* und *Schütz* keine Angaben gemacht.

Wir haben nun in weiteren Versuchen geprüft, wie die Erholung sowohl der Erregungsgröße wie der Erregbarkeit sich verhält, wenn man durch rhythmische Reize Reihen von Aktionsströmen hervorruft und die Erholungskurve des ersten und des letzten Aktionsstromes einer solchen Reihe miteinander vergleicht (II.).

Versuchsanordnung.

Die Versuchsanordnung ist die gleiche wie früher. Grundsätzlich legten wir wieder darauf Wert, die Erregbarkeit nur an derjenigen engumschriebenen Muskelpartie zu bestimmen, deren einphasischer Aktionsstrom verzeichnet wird. Der Prüfreiz wurde also durch diejenige Elektrode zugeleitet, die den Aktionsstrom ableitete (Elektrode 4 in Abb. 1 der Arbeit von *Schellong* und *Schütz*). Dies Verfahren erübrigt sich aber bei der Bestimmung der Erholung der Erregungsgröße, für die ja die Dauer des Aktionsstroms das Maß abgab. Es schien uns hier im Gegenteil vorteilhafter zu sein, auch den Prüfreiz durch die Elektroden 1 und 2 zuzuleiten; da dann Hauptreiz und Prüfreiz an der gleichen Stelle einwirken, durften wir für die

* Oder wie gesagt wurde: „Die relative Refraktärphase nach einer maximalen Erregung ist meist länger als die absolute, an die sie sich anschließt."

beiden Aktionsströme besonders gut vergleichbare Bedingungen erwarten. Die Wippe W erhielt also durch eine weitere Vorschaltwippe noch eine Verbindung zu dem Schlitteninduktorium I_1, also zu den Elektroden 1 und 2; je nach Bedarf ließ sich der Öffnungsschlag von der Wippe W nach den Elektroden 1 und 2 oder den Elektroden 3 und 4 hinleiten. Von einer bildlichen Darstellung sehen wir ab.

I.

Wir verfügen über *53 Versuche mit Doppelreizen*, in denen die Dauer der Aktionsströme gut bestimmbar ist. Ein Teil dieser Versuche stammt noch aus den gemeinsamen Untersuchungen mit *E. Schütz*.

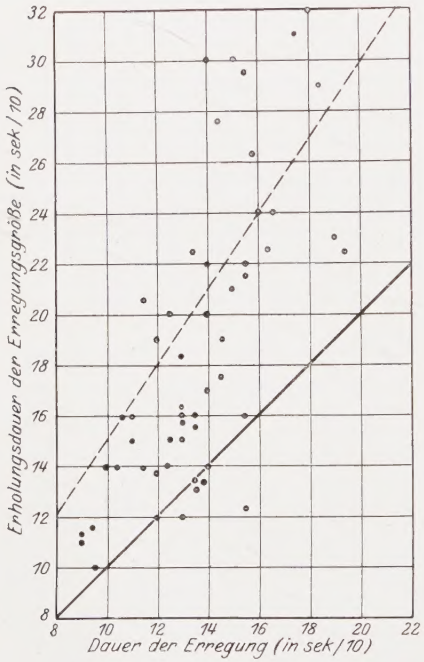

Abb. 1. Erklärung im Text.

Die Dauer eines Aktionsstromes ist bei den verschiedenen Präparaten recht verschieden; in unseren Versuchen schwankte sie zwischen 9 und 20 sec/10. Auch die Reizschwellen weisen ja stets „individuelle" Unterschiede auf; das liegt offenbar daran, daß der Zustand des Präparates verschieden ist je nach seiner Herstellung, nach seinem Aufenthalt in Ringerlösung und auch nach dem mehr oder weniger guten Zustand der Frösche.

In der Abb. 1 haben wir die Ergebnisse unserer 53 Versuche dargestellt; sie zeigt die Dauer der ersten maximalen Erregung (= des Aktionsstroms, = der absoluten Refraktärphase) auf der Abszisse, die *Erholungsdauer der Erregungsgröße* auf der Ordinate abgetragen; die das System halbierende Gerade bezeichnet gleiche Dauer von Erregung und folgender Erholung. Die Punkte, die die Beziehung zwischen Erregung und folgender Erholung der Erregungsgröße ausdrücken, liegen nun zum ganz überwiegenden Teile links von dieser Geraden. Das ist ein Ausdruck der Tatsache, daß die Erholung länger dauert als die vorhergehende Erregung. Zur klareren Darstellung ist in das System noch eine punktierte Gerade eingetragen, die der anderthalbfachen Dauer der Erregung entspricht. Es zeigt sich nun, daß weit über die Hälfte der Punkte in den Raum zwischen den beiden Geraden fällt, d. h. *die Erholungszeit der Erregungsgröße nach einer Erregung des Herzmuskels beträgt meist das Ein- bis Anderthalbfache der Erregungsdauer.* Wir glauben somit aus

dieser Darstellung entnehmen zu müssen, daß eine längere Erregung auch eine längere Erholungszeit gebraucht oder anders ausgedrückt, daß an eine längere absolute Refraktärphase sich auch eine länger relative Refraktärphase anschließt: *die Erholung der Erregungsgröße ist abhängig von der Dauer des Erregungsprozesses.*

Wir sehen hierin eine Bestätigung der auf alte *Engelmann*sche [3] Vorstellungen zurückgehenden Auffassung *Wenckebachs* [9], welcher annimmt, daß eine große Systole den Energievorrat des Herzens stärker ausschöpft als eine kleinere und somit auch eine längere Zeit zur Auffüllung dieses Energievorrates benötigt. Wir müssen aber die Einschränkung machen, daß dieser Satz nur für diejenige Systole gilt, die für das betreffende Präparat *maximal* ist, nicht aber etwa für verkürzte „Extrasystolen". Die Feststellung vielmehr, daß die Erholung nach einer maximalen und nach einer verkürzten Erregung eine *gleiche* Kurve ergibt, war eines der wesentlichsten Ergebnisse der früheren Untersuchungen *(Schellong* und *Schütz).*

Was nun die *Erholung der Erregbarkeit* anbetrifft, so weicht deren Kurve, wie bereits *Schellong* und *Schütz* angegeben haben, insofern von der Erholungskurve der Erregungsgröße ab, als sie den optimalen Schwellenwert bald früher, bald später erreicht und eine gesetzmäßige Beziehung zur Dauer des vorhergehenden Aktionsstroms nicht erkennen läßt. In unseren zahlreichen Versuchen konnten wir uns aber davon überzeugen, daß das Verhalten der Erregbarkeit, das in der gestrichelten Kurve der Abb. 3, 4 und 5 in der Arbeit von *Schellong* und *Schütz* dargestellt ist, insofern *ohne jede Ausnahme die Regel ist,* als schon in einem solchen Zeitpunkt mit dem Schwellenreiz ein Reizerfolg erzielt werden kann, in dem der Muskel noch keineswegs seine volle Erregungsgröße wiedererlangt hat. *Die Erregbarkeit erholt sich also stets schneller als die Erregungsgröße!*

Wir glauben, hier ein wichtiges Gesetz aufgedeckt zu haben, dessen Bedeutung offenbar darin liegt, daß es einen Sicherheitsfaktor darstellt: auch ein physiologischer Reiz, der in der relativen Refraktärphase vielleicht abgeschwächt ist, dürfte die Möglichkeit haben, trotz der noch geringen Erholung des Herzmuskels eine neue Erregung hervorzurufen.

Eine Bedeutung dieses gesetzmäßigen Verhaltens läßt sich recht gut auf Grund der *Membrantheorie* geben. Diese nimmt bekanntlich an, daß der Erregungsprozeß von einer maximalen Permeabilitätssteigerung der Zellmembran begleitet ist, während welcher eine weitere Auflockerung nicht mehr stattfinden kann (absolute Refraktärphase). Mit *Ebbecke* [2] und *Höber* [5] darf man nun wohl auch für das Herzmuskelelement annehmen, daß bei der Rückkehr zur Ruhe sehr bald ein Lockerungsgrad erreicht wird, in dem die Plasmahaut so leicht ansprechbar ist, daß sie bereits durch einen Schwellenreiz erregt werden kann, während die dadurch ausgelöste Erregung selbst noch lange nicht maximal ist. *Höber*

erklärt ja die von *Adrian* und *Lucas* am Nerven und von *Adrian*[1], *Wastl*[8] und anderen Autoren auch am Herzen nachgewiesene „übernormale Phase" der Erregbarkeit durch eine besondere Labilität der Membransubstanz während der Rückkehr zur Ruhe. Wenn wir unser Augenmerk auch nicht auf diese Erregbarkeits*steigerung* gerichtet haben, so fügt sich jedenfalls unsere ganz gesetzmäßige Beobachtung gut ein in die Vorstellungen über die Funktion der Zellmembran beim Erregungsprozeß.

II.

Im zweiten Teil unserer Untersuchungen wollten wir feststellen, ob durch wiederholte rhythmische Reizung des Herzmuskels in kleinem Abstand die Erholung derart verändert wird, daß sie nach der letzten

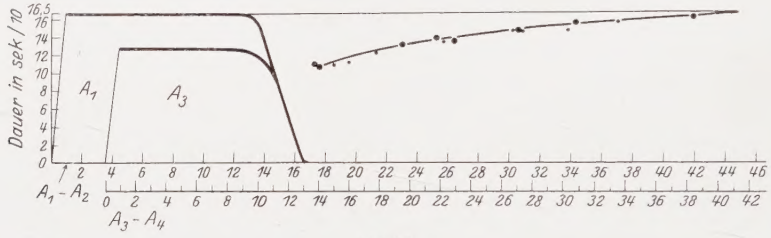

Abb. 2.

Erregung anders verläuft als nach der ersten. In 18 Versuchen verabfolgten wir 3—6 rhythmische Reize und ermittelten die Erholungskurven der Erregungsgröße und der Erregbarkeit nach dem ersten und letzten Aktionsstrom jeder Reihe. In den Abb. 2, 3, 4 und 5 zeigen wir eine Auswahl unserer Ergebnisse.

Die Darstellung entspricht der von *Schellong* und *Schütz* gewählten. Die Aktionsströme sind schematisch, ihr Ende ist übereinander gezeichnet, um dadurch das Ende der absoluten Refraktärphase, d. i. den Beginn der Erholung (= relativen Refraktärphase) für beide Aktionsströme zusammenzulegen. Der lange und große Aktionsstrom (A_1) ist der erste, der kleinere und kürzere (A_3—A_6) der letzte jeder Reizungsreihe. Die Höhe der Aktionsströme entspricht in dieser Darstellung ihrer Dauer. Die Erholungskurven der Erregungsgröße sind ausgezogen, die Erholungskurven der Erregbarkeit gestrichelt; es entsprechen die großen Punkte bzw. Nullen und die dick gezeichneten Kurven den Werten nach dem ersten Aktionsstrom, die kleinen Punkte und Nullen sowie die dünn gezeichneten Kurven den Werten nach dem jeweils letzten Aktionsstrom; die vollkommene Erholung ist dann erreicht, wenn die Erholungskurve die Gerade schneidet, die durch die Höhe des ersten Aktionsstromes gelegt ist.

Abb. 2. Versuch vom 18. 3. 29. Gruppe von 3 Aktionsströmen im Abstand von 17,5 sec/10; der erste Aktionsstrom (A_1) dauert 16,5, der

zweite 11, der dritte (A_3) $<$ 13 sec/10. Dargestellt ist der erste und dritte Aktionsstrom. *Die Erholungskurven der Erregungsgröße nach der ersten und der dritten Erregung fallen zusammen.* Die Kurve der Erregbarkeit (nicht abgebildet) erreicht nach dem dritten Aktionsstrom den Schwellenwert früher als nach dem ersten.

Abb. 3. Versuch vom 22. 4. 29. a) Gruppe von vier Aktionsströmen im Abstand von 15 sec/10. Der erste Aktionsstrom (A_1) dauert $>$ 14, der zweite $<$ 9, der vierte (A_4) 10,5 sec/10; abgebildet ist der erste und

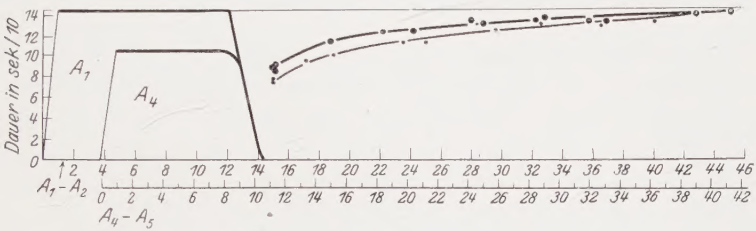

Abb. 3 a.

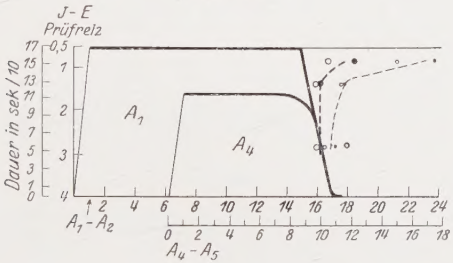

Abb. 3 b.

vierte Aktionsstrom. *Die Erholungskurven der Erregungsgröße nach der ersten und vierten Erregung divergieren zunächst, vereinigen sich aber später.*

b) Gruppe von vier Aktionsströmen im Abstand von 17 sec/10. Der erste Aktionsstrom dauert 17, der vierte $<$ 11 sec/10. Die *absolute Refraktärphase* liegt sowohl bei der ersten wie bei der vierten Erregung *am Ende des Aktionsstromes. Die Erholungskurven der Erregbarkeit laufen aber in Schwellennähe auseinander; nach der vierten Erregung wird die Schwelle später erreicht.*

Abb. 4. Versuch vom 23. 4. 29. a) Gruppe von fünf Aktionsströmen im Abstand von 21 sec/10. Der erste Aktionsstrom dauert 19, der zweite 12,5, der fünfte $<$ 14,5 sec/10. Dargestellt ist der erste und fünfte Aktionsstrom. *Die Erholungskurven der Erregungsgröße fallen zusammen.*

b) Gruppe von fünf Aktionsströmen. Der erste Aktionsstrom dauert 20, der fünfte 15,5 sec/10. *Die Erholungskurven der Erregbarkeit divergieren in Schwellennähe, und zwar wird hier nach der fünften Erregung die Schwelle früher erreicht.*

Abb. 5. Versuch vom 29. 4. 29. Gruppe von sechs Aktionsströmen im Abstand von > 15 sec/10. Der erste Aktionsstrom dauert 14, der zweite < 12, der sechste 12,5 sec/10. Abgebildet ist der erste und sechste Aktionsstrom. *Die Erholungskurven der Erregungsgröße fallen zusammen.*

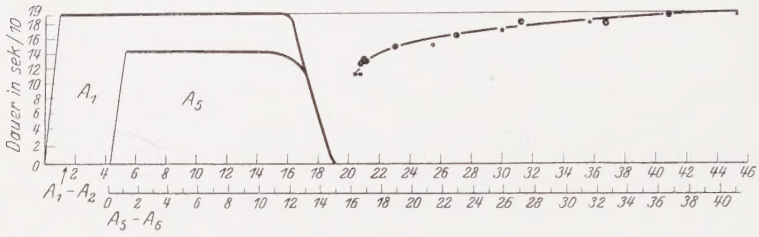

Abb. 4 a.

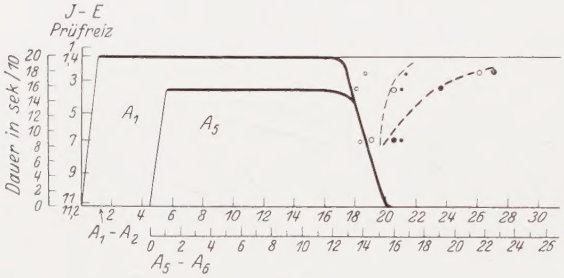

Abb. 4 b.

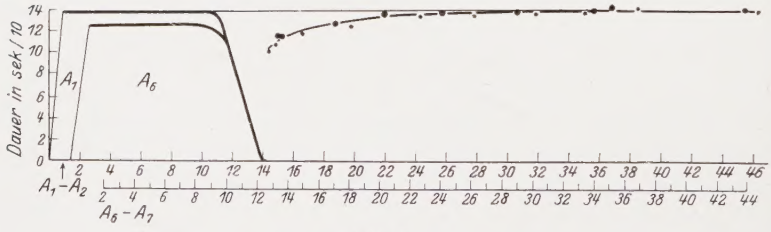

Abb. 5.

Die Kurve der Erregbarkeit (nicht abgebildet) erreicht auch hier nach dem sechsten Aktionsstrom den Schwellenwert früher als nach dem ersten.

Die Kurven lassen erkennen, *daß nach dem letzten Aktionsstrom einer frequenten Reizungsreihe von selbst sechs Reizen die Erholung der Erregungsgröße in den meisten Fällen genau so verläuft, wie nach dem ersten.* Bisweilen allerdings zeigt sich eine geringe Verschlechterung der Erholung nach dem letzten Aktionsstrom. Dies war in fünf Versuchen der Fall. Die stärkste Divergenz der Kurven, die wir beobachteten, läßt Abb. 3a erkennen; bei fortschreitender Erholung aber vereinigen sich

die Kurven dann wieder. Eine Ursache dieses besonderen Verhaltens konnten wir weder in der Zahl der Reize, noch in ihrem Abstand auffinden. *Eine Verlängerung oder Verkürzung der Erholungszeit nach einem verkürzten Aktionsstrom war aber nie zu erkennen, darin ist das Resultat eindeutig.*

Diese Versuche zeigen also, *daß die Erregungsgröße nach dem Ende eines Erregungsprozesses gewöhnlich in gleicher Weise sich wiederherstellt, gleichgültig ob der Herzmuskel einmal oder mehrmals rhythmisch gereizt wird.* Abgesehen von den genannten geringfügigen Ausnahmen läßt sich ein Einfluß der Zahl der vorhergegangenen Systolen auf die Erholung der Erregungsgröße nicht erkennen.

Abb. 6 a und b zeigen das auch auf andere einfache Weise: man sieht in Abb. 6a eine Reihe von neun

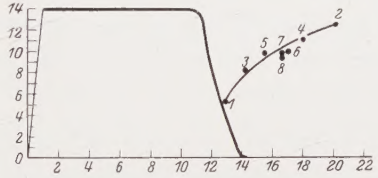

Abb. 6 b.

Aktionsströmen (die maximale, am Schluß zum Vergleich abgebildete Stromkurve mißt 14 sec/10). Infolge des kurzen Reizabstandes ist der zweite Aktionsstrom sehr kurz, der dritte wieder länger, der vierte länger als der zweite, aber kürzer als der dritte usf., bis sich vom sechsten Aktionsstrom an die Dauer der Stromkurve auf einen Mittelwert einstellt. Drückt man wie in Abb. 6b die Dauer der Aktionsströme als Funktion des Abstandes *vom Ende* des jeweils vorhergehenden Aktionsstromes aus, so ergibt sich eine stetige Kurve, nämlich die Erholungskurve der Erregungsgröße. *Die Größe (gleich Dauer) der Erregung des Herzmuskelelementes ist also eine Funktion des Abstandes vom Ende der vorangehenden Erregung.*

Diese, die Resultate von *Schellong* und *Schütz* ergänzende Feststellung spricht entgegen anderen Anschauungen[6] dafür, *daß bei kürzeren Systolen die Erregbarkeit des Herzens ebenso auf Null absinkt, wie bei maximalen Systolen.*

Was nun die *Erholung der Erregbarkeit* nach mehrfacher Reizung anbetrifft, so zeigt sich folgendes: Die

Abb. 6 a.

Mehrzahl der Versuche ergab ein Bild, wie es in Abb. 4b dargestellt ist: *rascheres Anwachsen der Erregbarkeit zum Schwellenwert nach der letzten Erregung als nach der ersten.* Diese Beobachtung bildet ein Gegenstück zu der seit *Gaskell*[4] bekannten Tatsache, daß durch öftere Reizung die Erregbarkeit sogar gesteigert werden kann. In einem einzigen Versuch nur (Abb. 3b) stieg die Erregbarkeit nach dem vierten Aktionsstrom langsamer an als nach dem ersten.

Zusammenfassung.

Im Anschluß an die in der VII. Mitteilung von *Schellong* und *Schütz* niedergelegten Untersuchungen werden weitere Versuche über die relative Refraktärphase (Erholung) des Herzmuskelelementes angestellt. Es wird unterschieden:

1. *Die Erholung der Erregbarkeit,* die nach der üblichen Methode durch Aufsuchen der *Reizschwellen* in verschiedenem Abstand von dem ersten Aktionsstrom bestimmt wird.

2. *Die Erholung der Erregungsgröße,* die an der *Dauer des nächsten Aktionsstromes* gemessen wird, der zu verschiedenen Zeitpunkten nach dem Hauptaktionsstrom hervorgerufen wird.

Es ergibt sich:

Nach einem maximalen Aktionsstrom *beträgt die Erholungszeit der Erregungsgröße das Ein- bis Anderthalbfache der Erregungdauer*; insofern ist die Erholung der Erregungsgröße abhängig von der Dauer des vorangehenden Erregungsprozesses. *Die Erregbarkeit erholt sich stets schneller als die Erregungsgröße.* Dieser Befund wird im Sinne der Membrantheorie erklärt.

Nach mehrfacher rhythmischer Reizung in kurzem Abstand verläuft die Erholung der Erregungsgröße nach dem letzten Aktionsstrom in den meisten Fällen genau so wie nach dem ersten. *Die Größe der Erregung des Herzmuskelelementes ist also eine Funktion des Abstandes vom Ende der vorhergehenden Erregung.*

Die *Erregbarkeit* erholt sich nach der letzten Reizung einer Reihe häufig schneller als nach der ersten.

Literaturverzeichnis.

[1] *Adrian:* J. of Physiol. **54**, 1 (1920). — [2] *Ebbecke:* Pflügers Arch. **195**, 555 (1922). [3] *Engelmann:* Arch. f. Physiol. **1902**, Suppl. — [4] *Gaskell:* Phil. transact. 1882. Zit. nach *Tigerstedt:* Physiol. des Kreislaufs II. **1921**.— [5] *Höber:* Physik. Chemie d. Zelle. 5. Aufl. 1924. S. 750. — [6] *Kupelwieser:* Pflügers Arch. **208**, 487 (1925); vgl. auch *Wenckebach* u. *Winterberg:* Die unregelmäßige Herztätigkeit. Leipzig 1927, 14. — [7] *Schellong* u. *Schütz:* Z. exper. Med. **61**, 285 (1928). — [8] *Wastl:* Z. Biol. **75**, 289 (1922). — [9] *Wenckebach:* Münch. med. Wschr. **1925**, 1015.

Lebenslauf.

Am 7. September 1903 wurde ich, *Raimar Joseph Pohl*, als Sohn des Ingenieur *Karl Anton, Maria Pohl*, zu Kiel geboren.

Mein Studiengang der Schule und Universität war folgender: Nach 3jähriger Vorschulbildung am kgl. Gymnasium zu Kiel besuchte ich in St. Petersburg (Rußland) die Vorbereitungsklasse für das deutsche Realgymnasium der reformierten Gemeinde bis zum August 1914. Nach der Rückkehr aus Rußland absolvierte ich dann in Altona a. d. Elbe das Reform-Realgymnasium von der Sexta bis zur Oberprima. Ostern 1923 bestand ich daselbst die Reifeprüfung.

Meine vorklinische Ausbildung nahm ich in Göttingen und Kiel. Im Juni 1925 bestand ich in Kiel das Physikum vollständig.

Anschließend setzte ich meine klinischen Studien 2 Semester in Köln und 3 Semester wiederum in Kiel fort, um am 15. Mai 1928 das ärztliche Staatsexamen mit dem Prädikat „gut“ zu bestehen.